



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Risco Coronário Associado à Endometriose**

Marília Guerreiro Martins

---

**FEVEREIRO'2018**





# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Risco Coronário Associado à Endometriose**

Marília Guerreiro Martins

**Orientado por:**

Dr. Joaquim Silva Neves

---

**FEVEREIRO'2018**



## RESUMO

**Introdução:** a endometriose associa-se a eventos como inflamação sistémica, *stress* oxidativo e perfil lipídico aterogénico, condições que podem influenciar o desenvolvimento e progressão da doença coronária aterosclerótica. Esta revisão sistematizada pretende revisitar a informação sobre a associação entre endometriose e potencial aumento do risco coronário.

**Material e métodos:** recorreu-se à base de dados *PubMed*; foram utilizados como termos-chave: "endometriosis and cardiovascular risk"; "endometriosis and risk of heart disease"; "endometriosis [Mesh] and endothelium [Mesh] not "lymphatic vessels [Mesh]".

**Resultados:** as mulheres com endometriose têm risco superior de enfarte agudo do miocárdio, angina, cirurgia de *bypass* coronário por enxerto, angioplastia coronária e colocação de *stent*, e apresentam valores inferiores de dilatação mediada pelo fluxo e valores superiores da velocidade de pulso, quando comparadas com os grupos controlo (mulheres sem endometriose).

**Conclusões/Comentários:** a endometriose está associada ao aumento do risco coronário, sobretudo em mulheres do grupo etário entre os 40 e os 55 anos. Esse aumento deve-se principalmente ao estado de inflamação crónica e à eventual intervenção médica, como a histerectomia e/ou ooforectomia, e ainda a potenciais fatores como: o recurso a anti-inflamatórios não esteroides e aos análogos das gonadotrofinas hipotalâmicas; e a suscetibilidade geneticamente determinada.

**Termos-chave:** endometriose; risco cardiovascular; doença coronária.

O trabalho final exprime a opinião da autora e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Este trabalho foi escrito com o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** endometriosis is associated with systemic inflammation, oxidative *stress* and atherogenic lipid profile, which have an important role in the development and progress of coronary atherosclerosis. This review intends to gather scientific evidence regarding the association between endometriosis and increased risk of coronary heart disease.

**Methods and materials:** the research was made on the *PubMed* database where the following key-words were used: "endometriosis and cardiovascular risk"; "endometriosis and risk of heart disease"; "endometriosis [Mesh] and endothelium [Mesh] not "lymphatic vessels [Mesh]".

**Results:** women with endometriosis have an increased risk of acute myocardial infarction, angina pectoris, coronary artery bypass graft surgery, coronary angioplasty and stent placement. They have lower flow mediated dilatation and bigger pulse wave velocity than the control group.

**Conclusions/Comments:** endometriosis is associated with an increased risk of coronary artery disease, mainly in women in their 40's and 50's years of age. This increase is mostly due to chronic inflammation, medical intervention (hysterectomy and/or oophorectomy) and other factors that may influence this association: non-steroidal inflammatory drugs, gonadotropin releasing hormone analogue drugs and genetically determined susceptibility.

**Key-words:** endometriosis; cardiovascular risk, coronary heart disease.

## ÍNDICE

	Pág.
Resumo .....	3
Abstract .....	4
Lista de Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Metodologia.....	9
Resultados.....	10
A endometriose está associada ao aumento do risco coronário? .....	10
A associação entre endometriose e risco coronário é influenciada pela idade? .....	13
De que forma a endometriose e o risco coronário estão associados?.....	14
Discussão .....	18
Conclusão .....	20
Agradecimentos .....	21
Bibliografia.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AMDA** – Dimetilarginina assimétrica (*asymmetric dimethylarginine*)

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides

**baPWV** - Velocidade da onda de pulso braço-perna (*brachial-ankle pulse wave velocity*)

**ccIMT** - Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum (*common carotid intima-media thickness*)

**CO** – Contracetivo oral

**CDKN2B-AS1** - Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA

**EAM** – Enfarte agudo do miocárdio

**FMD** – Dilatação mediada pelo fluxo (*flow-mediated dilatation*)

**GnRH** – Hormona libertadora de gonadotrofina (*gonadotropin-releasing hormone*)

**ICAM-I** – Molécula de adesão intercelular I (*intercellular adhesion molecule I*)

**IL-6** - Interleucina-6

**IMC** – Índice de massa corporal

**NO** – Óxido nítrico (*nitric oxide*)

**PCR** – Proteína C reativa

**VCAM-I** – Molécula de adesão celular vascular I (*vascular cell adhesion molecule I*)



## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica genericamente assumida como benigna, e caracterizada pela existência de tecido endometrial em localizações ectópicas. As localizações mais frequentes são no peritoneu pélvico, nos ovários e no septo retovaginal <sup>(1)</sup>. É uma condição essencialmente crônica e, quando sintomática, associa-se à dor pélvica (disparêunia, disquésia) e infertilidade. Estima-se que pode afetar 10% das mulheres em idade reprodutiva <sup>(2)</sup>. No entanto, os dados de estudos mais recentes desenvolvidos na Europa sugerem que este valor pode ser menor <sup>(3,4)</sup>.

Atualmente, a endometriose é considerada uma patologia de etiologia multifatorial, na qual estão envolvidos fatores genéticos, hormonais, ambientais, imunológicos e anatômicos <sup>(5)</sup>.

O método mais reconhecido e consensual para o diagnóstico é a exploração cirúrgica, geralmente realizada por laparoscopia, com visualização dos implantes sugestivos e/ou exame anatomopatológico dos mesmos.

O tratamento pode incluir fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), terapêutica hormonal (contracetivos hormonais; análogos das gonadotrofinas hipotalâmicas) e eventualmente cirurgia (remoção de lesões, ooforectomia, histerectomia) <sup>(5)</sup>.

A endometriose tem sido associada a outras patologias, nomeadamente: cancro do ovário, da mama e da pele; doenças autoimunes; e aterosclerose <sup>(5,6)</sup>.

Apesar de ser considerada como patologia local, apresenta alterações sistêmicas <sup>(7,8)</sup> que podem promover o desenvolvimento e progressão da doença coronária aterosclerótica <sup>(10,11,12)</sup>, e tais alterações incluem: inflamação sistêmica; *stress* oxidativo; e, potencialmente, perfil lipídico aterogénico <sup>(7,8,9)</sup>.

A inflamação é essencial no processo aterosclerótico. Na presença da mesma, a parede vascular e as células da camada endotelial expressam moléculas de adesão que se ligam aos leucócitos circulantes. As citocinas pró-inflamatórias promovem a migração dos leucócitos aderentes para a camada íntima da parede vascular.

Os mediadores inflamatórios conduzem ao aumento da absorção de lípidos pelos macrófagos, formando as células esponjosas. Para a formação destas células, é relevante a ocorrência de transformações oxidativas na molécula de colesterol-LDL. Portanto, nos indivíduos em que existe *stress* oxidativo e perfil lipídico aterogénico (colesterol-LDL elevado e colesterol-HDL reduzido), ocorre a formação de maior quantidade de células esponjosas. Durante a evolução da lesão aterosclerótica, linfócitos B e T juntam-se aos macrófagos na camada íntima. Estas células, em conjunto com células próprias da parede vascular, secretam citocinas e fatores de crescimento que promovem a migração e proliferação de miócitos lisos vasculares. Em resposta a estímulos inflamatórios, os miócitos produzem enzimas que degradam a elastina e o colagénio da matriz extracelular. Desta forma, ocorre o crescimento da placa aterosclerótica e fragilização da capa fibrótica que reveste a mesma, o que facilita a sua rutura <sup>(13)</sup>. A aterosclerose coronária é responsável por eventos cardíacos, como enfarte agudo do miocárdio (EAM) e angina de peito.

A doença coronária é responsável por 21% da mortalidade feminina em qualquer idade na Europa <sup>(14)</sup>. A incidência desta patologia aumenta com a idade, sendo mais acentuada após a menopausa. Aos 65 anos, o risco coronário das mulheres iguala-se ao dos homens <sup>(15)</sup>. Na mulher, a doença coronária manifesta-se com mais frequência sob forma de angina do que na forma de EAM, ao contrário do que sucede no homem. Adicionalmente surgem sobretudo as manifestações atípicas, o que condiciona o subdiagnóstico de eventos coronários <sup>(15)</sup>.

Apesar dos tradicionais fatores de risco estarem estabelecidos e estudados, é importante perceber se outras condicionantes podem implicar maior risco para o desenvolvimento desta patologia. Este estudo tem por objetivo rever a informação científica disponível sobre a associação entre endometriose e aumento do risco coronário da mulher.

## **METODOLOGIA**

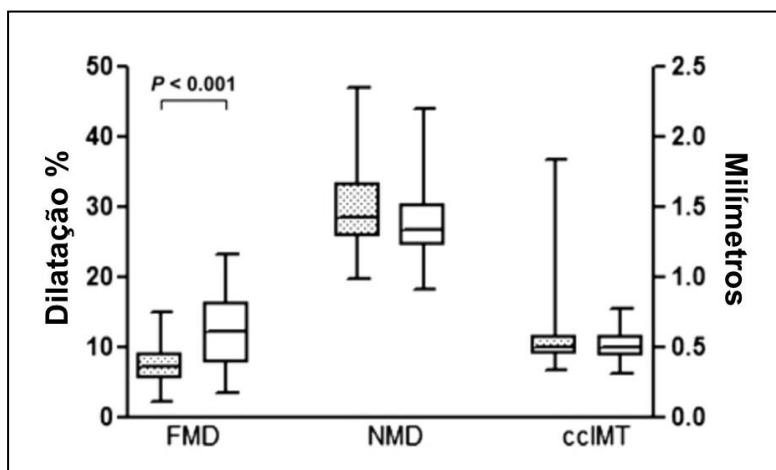
A pesquisa bibliográfica foi feita com recurso à base de dados *PubMed*, utilizando os termos-chave: "endometriosis and cardiovascular risk"; "endometriosis and risk of heart disease"; "endometriosis [Mesh] and endothelium [Mesh] not "lymphatic vessels [Mesh]". Dos resultados, foram apenas incluídos artigos escritos em língua portuguesa e inglesa. Adicionalmente, foram utilizados artigos encontrados nas referências bibliográficas dos artigos obtidos através do método anteriormente descrito.

## RESULTADOS

### A endometriose está associada ao aumento do risco coronário?

Os resultados do estudo coorte prospectivo desenvolvido por *Mu* e colaboradores, com a duração de 20 anos e uma população de 116 430 enfermeiras, com idades compreendidas entre os 25 e os 42 anos, permitiram concluir que as mulheres com endometriose (laparoscopicamente comprovada) têm risco de doença coronária significativamente mais elevado do que o grupo controlo. Os dados mostram risco superior de: enfarte agudo do miocárdio (RR: 1,52; IC de 95%: 1,17-1,98); angina angiograficamente comprovada (RR: 1,91; IC de 95%: 1,59-2,29); cirurgia de *bypass* coronário por enxerto, angioplastia coronária ou colocação de *stent* (RR: 1,35; IC de 95%: 1,08-1,69); qualquer um dos anteriores (RR: 1,62; IC de 95%: 1,39-1,89). Estes resultados são independentes de potenciais variáveis de confusão a nível demográfico, antropométrico, história familiar, reprodução e estilo de vida <sup>(1)</sup>.

O estudo transversal realizado por *Santoro* e colaboradores teve como objetivo a avaliação de marcadores de aterosclerose subclínica em mulheres jovens com endometriose. A população era constituída por 37 mulheres controlo e 31 mulheres com endometriose, nas quais foram avaliados: a espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum (ccIMT - *common carotid intima-media thickness*); a dilatação mediada pelo fluxo (FMD - *flow-mediated dilatation*); os níveis séricos de lípidos; os marcadores inflamatórios; os marcadores da coagulação; os marcadores de inflamação; e ativação endotelial <sup>(16)</sup>.



**Figura 1.** Diferença na FMD, NMD e ccIMT entre sujeitos com e sem endometriose. Caixas cinzentas, sujeitos com endometriose; caixas brancas, controlo <sup>(16)</sup>.

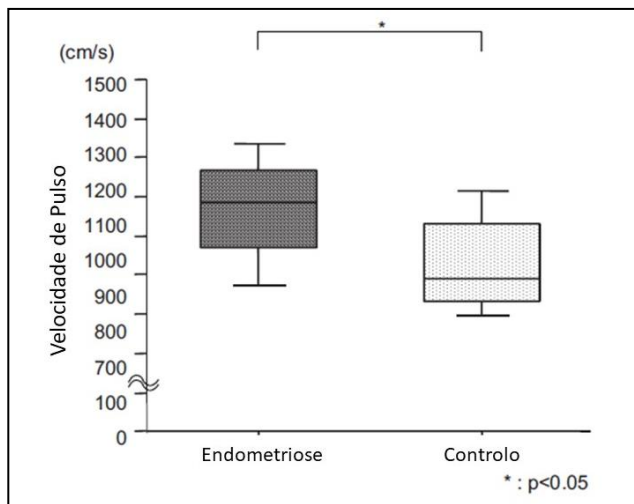
Em relação à ccIMT, não se verificaram diferenças significativas entre os resultados dos dois grupos (Figura 1). Por outro lado, as mulheres com endometriose apresentaram valores significativamente menores de FMD (diferença média: -4,62; IC de 95%: -6,52 a -2,73;  $p < 0,001$ ) (Figura 1) <sup>(16)</sup>.

O estudo desenvolvido por *Kinugasa* e colaboradores mostrou resultados em que a FMD é significativamente mais baixa em mulheres com endometriose do que nas mulheres sem esta patologia ( $8,39 \pm 0,43\%$  vs  $10,79 \pm 0,54\%$ ,  $p=0,001$ ) <sup>(17)</sup>. Sabe-se que a diminuição da FMD é preditiva de eventos cardiovasculares em doentes com baixo risco, sendo esta associação independente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais <sup>(16,18,19,20)</sup>. Além disso, a FMD constitui um marcador de disfunção endotelial, que é geralmente caracterizada como perda da capacidade vasodilatadora.

No entanto, na disfunção endotelial estão também comprometidas as propriedades endoteliais que asseguram a coagulação e resposta inflamatória <sup>(16)</sup>. Com este estudo, demonstrou-se que a disfunção endotelial pode ocorrer na ausência de alterações ateroscleróticas estruturais e concluiu-se que as mulheres com endometriose apresentam mais aterosclerose subclínica do que o grupo controlo, o que pode resultar num risco coronário superior <sup>(16)</sup>.

Por forma a avaliar a presença de aterosclerose subclínica, *Tani* e colaboradores determinaram a rigidez arterial através da medição da velocidade da onda de pulso braço-perna (baPWV - *brachial-ankle pulse wave velocity*) em mulheres com endometriose e com idade superior a 30 anos. A medição da baPWV é um método não invasivo de avaliação de aterosclerose, tal como a medição da ccIMT e do FMD.

Cada um destes métodos avalia um aspeto diferente do processo de aterosclerose, bem como diferentes locais da artéria. A PWV é a velocidade com que a onda de pulso percorre a artéria, e reflete alterações da estrutura e função vasculares, incluindo a rigidez arterial <sup>(21,22)</sup>. Neste estudo, obtiveram-se valores de baPWV significativamente mais elevados nas mulheres com endometriose do que no grupo controlo ( $1187,5 \pm 142,5$  vs  $1063,1 \pm 121,3$  cm/s,  $p<0,05$ ) (Figura 2). Esta diferença manteve-se significativa mesmo após ajustamento dos valores obtidos à idade e ao índice de massa corporal (IMC) <sup>(21)</sup>.

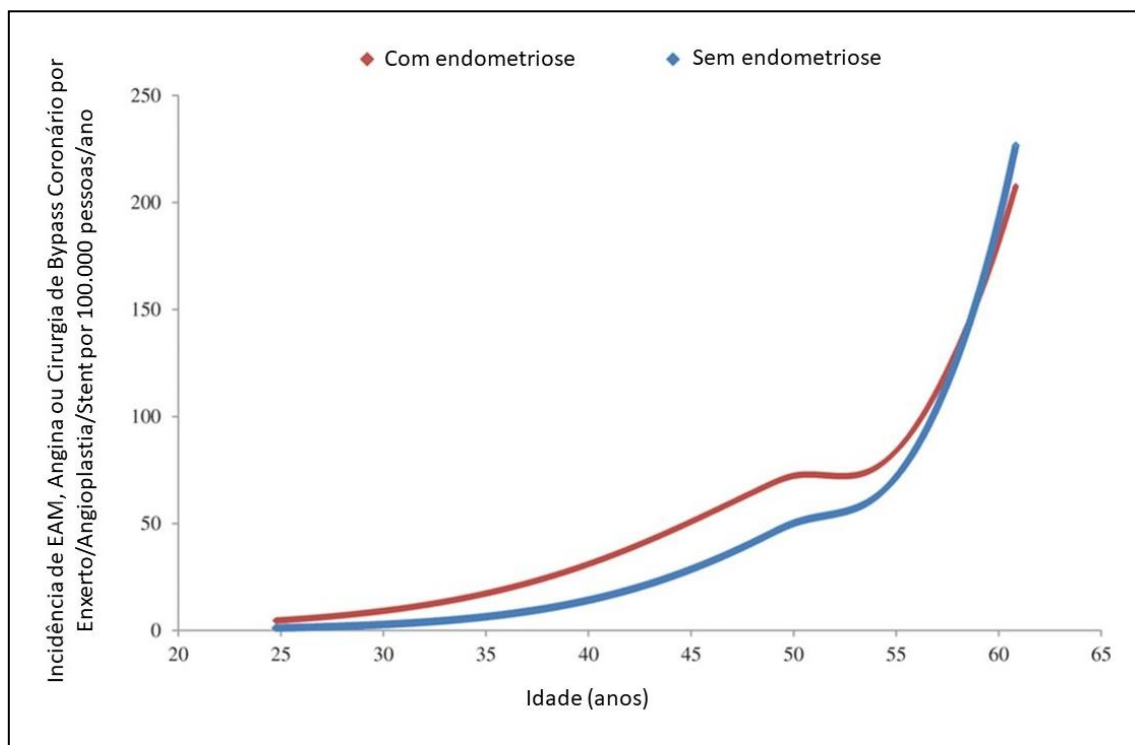


**Figura 2.** Velocidade de pulso em mulheres com endometriose e grupo controlo <sup>(21)</sup>.

Quanto à avaliação do perfil lipídico, diferentes investigadores obtiveram diferentes resultados: *Santoro* e colaboradores verificaram que as mulheres com endometriose pertencentes à população em estudo apresentavam níveis mais elevados de colesterol HDL do que o grupo controlo e não detetaram diferenças significativas em relação ao colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos <sup>(16)</sup>; *Kinugasa* e colaboradores não observaram diferenças significativas em nenhum dos parâmetros lipídicos anteriormente referidos <sup>(17)</sup>; *Tani* e colaboradores constataram que os valores do colesterol HDL foram menores nas mulheres com endometriose <sup>(21)</sup>; *Verit* e colaboradores obtiveram as mesmas conclusões que o último grupo no que concerne ao colesterol HDL e observaram que as mulheres com endometriose apresentavam valores superiores nos restantes parâmetros lipídicos referidos <sup>(9)</sup>.

## A associação entre endometriose e risco coronário é influenciada pela idade?

No estudo de *Mu* e colaboradores, os dados referem que o risco relativo de ocorrer um dos eventos avaliados (enfarte agudo do miocárdio, angina, cirurgia de *bypass* coronário por enxerto, angioplastia coronária e colocação de *stent*) em mulheres de 40 anos com endometriose é de 3,08. Esse risco relativo aumenta progressivamente até aos 50 anos e, posteriormente, diminui de forma gradual. O risco absoluto das mulheres com endometriose iguala-se ao das mulheres do grupo controlo antes dos 60 anos (Figura 3). Segundo os autores do estudo, postula-se que tal facto resulte da transição das mulheres para a pós-menopausa <sup>(1)</sup>.



**Figura 3.** Incidência de enfarte agudo do miocárdio, angina, cirurgia de *bypass* coronário por enxerto, angioplastia coronária e colocação de *stent*, em função da idade, em anos <sup>(1)</sup>.

## **De que forma a endometriose e o risco coronário estão associados?**

### **1) Terapêutica da endometriose enquanto fator de risco coronário:**

No tratamento da endometriose inclui-se o alívio sintomático com AINEs, a terapêutica hormonal e o tratamento cirúrgico com histerectomia e/ou ooforectomia. Presume-se que estas intervenções possam influenciar o risco coronário <sup>(23)</sup>.

#### **1.a) AINEs:**

A utilização de AINEs tem sido associada ao aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares. Nesta classe de medicamentos, diferentes fármacos apresentam diferentes perfis de segurança cardiovascular <sup>(24)</sup>. No entanto, a revisão dos trabalhos científicos não revelou abordagem específica relativa aos AINEs e o efeito da respetiva utilização no risco coronário de mulheres com endometriose.

#### **1.b) Terapêutica hormonal:**

No estudo de *Ferreira* e colaboradores (com as seguintes limitações: estudo com 44 mulheres e com duração confinada a 6 meses), os resultados demonstraram que a utilização do dispositivo intrauterino libertador de levonorgestrel nas mulheres com endometriose, em comparação com mulheres com endometriose tratadas com análogos GnRH, apresenta melhoria de marcadores de risco cardiovascular, nomeadamente VCAM, PCR, colesterol total e colesterol LDL. Neste mesmo estudo, os dados mostraram que a terapêutica com análogos da GnRH produziu redução da interleucina-6 (IL-6) e do número total de leucócitos, mas os restantes marcadores de risco cardiovascular não apresentaram alterações <sup>(25)</sup>. Contrariamente aos dados apresentados neste estudo, sugere-se que a terapêutica com análogos da GnRH pode associar-se a aumento do risco metabólico e cardiovascular.



No entanto, é um tema controverso e a maioria das avaliações científicas foram realizados em homens com cancro da próstata <sup>(26,27)</sup>. Nesta revisão, não foram encontradas evidências relativas ao impacto cardiovascular do tratamento com análogos da GnRH especificamente em mulheres com endometriose.

Na terapêutica hormonal da endometriose podem ser utilizados contraceptivos orais (COs) <sup>(28)</sup>. Existem dados contraditórios acerca da influência destes fármacos no risco de patologia cardiovascular: dados sem evidências de aumento de risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM); resultados em que os COs têm efeitos antiateroscleróticos; e ainda estudos que referem associação dos COs a perfis lipídicos aterogénicos, ao aumento do risco de EAM, à trombose venosa e ao acidente vascular cerebral <sup>(29,30,31)</sup>. Constatamos que os dados não estão confinados especificamente a mulheres com endometriose.

### **1.c) Terapêutica cirúrgica:**

Existe evidência de que as mulheres com endometriose submetidas a histerectomia/ooforectomia apresentam um risco de patologia coronária superior ao das mulheres não submetidas às intervenções anteriores. Constatou-se que, em 42% dos casos, a associação entre endometriose e risco coronário é estatisticamente representada pelas intervenções referidas e pela frequência das mesmas em mulheres mais novas <sup>(1)</sup>.

A histerectomia *per se* constitui um fator de risco cardiovascular. No entanto, este risco é bastante superior quando se associa a ooforectomia. A ooforectomia bilateral condiciona eventual falência ovárica prematura ou artificialmente induzida, e estas condições aumentam o risco de doença coronária <sup>(32,33,34)</sup>. Presume-se que esse risco resulta da diminuição dos níveis plasmáticos de estrogénio endógeno.

Em mulheres submetidas a histerectomia sem ooforectomia, a cirurgia pode interferir com a vascularização ovárica, o que eventualmente desencadeia a falência ovárica <sup>(35)</sup>.

O estudo de *Santoro* e colaboradores mostrou resultados que não suportam as conclusões referidas em relação às cirurgias, na medida em que conclui existir melhoria na função endotelial das mulheres com endometriose após serem submetidas a tratamento cirúrgico. Esta melhoria foi evidenciada por aumento significativo da FMD das doentes com endometriose após a cirurgia (aumento médio de 5,07%), o qual não se verificou nas doentes controlo (submetidas a cirurgia por outra patologia ginecológica). Dado que existe a redução de 13% do risco cardiovascular por cada aumento de 1% de FMD, os autores concluíram que a terapêutica cirúrgica da endometriose reduz o risco cardiovascular <sup>(36,37)</sup>. Salienta-se que estes dados se referem à patologia cardiovascular e não especificamente patologia coronária.

## 2) Inflamação crónica:

A lesão aterosclerótica mais precoce – a estria lipídica – é uma lesão puramente inflamatória <sup>(38)</sup>. Sabe-se que a inflamação é importante tanto nos estádios precoces da aterosclerose, como na progressão para estádios mais avançados <sup>(10,13)</sup>. Existem evidências de que a endometriose cursa com um estado de inflamação crónica sistémica, o que pode contribuir para o aumento do risco coronário.

As mulheres com endometriose apresentaram valores significativamente mais elevados de marcadores de inflamação e ativação endotelial (ICAM-I, VCAM-I, E-selectina, fator de *von Willebrand* e cofator ristocetina), que constituem etapas precoces do processo aterosclerótico. Constata-se a relação linear inversa entre os valores destes marcadores e a FMD destas doentes, o que sugere uma associação entre o aumento dos marcadores [de inflamação e ativação endotelial] e a existência de disfunção endotelial <sup>(16)</sup>.

Além destes marcadores, os níveis de dimetilarginina assimétrica (AMDA - *asymmetric dimethylarginine*) são significativamente mais elevados nas mulheres com endometriose ( $409,7 \pm 10,1 \text{ pmol/L}$  vs  $383,0 \pm 48,3 \text{ pmol/L}$ ,  $p=0,04$ ) <sup>(17)</sup>.

O aumento dos níveis de AMDA está associado à elevação da concentração plasmática da PCR, reconhecido marcador de inflamação sistémica <sup>(39)</sup>, e esta alteração da PCR relaciona-se com a diminuição da produção e atividade do NO de origem endotelial, uma molécula com efeitos antiateroscleróticos <sup>(17,40)</sup>.

O nível de AMDA correlaciona-se negativamente com a FMD destas mulheres, o que reflete a associação entre o aumento de AMDA e a maior disfunção endotelial em mulheres com endometriose <sup>(17)</sup>.

### **3) Mecanismos fisiopatológicos comuns:**

Nas mulheres com endometriose verificou-se o aumento da expressão de sintase endotelial de óxido nítrico no epitélio glandular e luminal do endométrio. Apesar de não ocorrer aumento da concentração sérica óxido nítrico (NO - *nitric oxide*), postula-se que a via do NO pode estar envolvida na patogénese da endometriose <sup>(41)</sup>. A redução da produção de NO pelas células endoteliais associa-se à fisiopatologia da disfunção deste tecido, sendo um evento precoce da aterosclerose, precedendo os danos estruturais da parede vascular. Com base nesta premissa, o risco coronário associado à endometriose pode dever-se ao facto de a via do NO estar envolvida em ambas as patologias <sup>(16)</sup>.

### **4) Suscetibilidade genética comum:**

A inativação do locus CDKN2B-ASI (*Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA*) tem sido verificada tanto em mulheres com endometriose, como em mulheres com doença coronária <sup>(42)</sup>.

No início do estudo de *Mu* e colaboradores, que envolveu 5296 enfermeiras com endometriose laparoscopicamente confirmada, os dados revelam maior prevalência de história familiar de enfarte do miocárdio antes dos 60 anos comparativamente com as mulheres do grupo controlo, o que pode apoiar a teoria de que existe suscetibilidade genética comum à endometriose e patologia aterosclerótica <sup>(1)</sup>.

## DISCUSSÃO

Existem dados de estudos a concluir que a endometriose está associada ao aumento do risco coronário.

O estudo com resultados mais pertinentes foi desenvolvido por *Mu* e colaboradores. A população era constituída por mais de 116 000 mulheres e foi analisada a ocorrência de eventos cardíacos durante os 20 anos seguintes. As observações do estudo podem não refletir a realidade da população em geral devido ao facto de todas as mulheres incluídas no mesmo serem enfermeiras.

Apontam-se outros estudos relevantes, que obtiveram conclusões através da avaliação de indicadores de disfunção e alteração estrutural endoteliais (FMD, baPWV e ccIMT) ou da análise do perfil lipídico destas doentes <sup>(9,16,17,21)</sup>. Pelo facto de resultados de estudos diferentes apresentarem conclusões semelhantes (maior risco cardiovascular e/ou coronário em mulheres com endometriose), admitimos a veracidade das mesmas.

Estes diferentes trabalhos de investigação não estabeleceram conclusões semelhantes no que respeita às alterações do perfil lipídico das mulheres com endometriose, e este facto ainda não tem explicação.

Foi ainda possível aferir que o impacto da endometriose no risco coronário é maior nas mulheres nas décadas dos 40 e dos 50. Presumimos que se deve ao facto de, a partir dessa idade, todas as mulheres apresentarem baixos níveis de estrogénio endógeno circulante, condicionados pelo *status* de pós-menopausa (fisiológica ou induzida) pelo que todas carecem do efeito cardioprotetor do mesmo <sup>(43)</sup>.

Ao ter conhecimento da associação entre endometriose e aumento do risco coronário, existe a necessidade de compreender como é que a endometriose se associa a esta patologia.

Podemos detalhar a relação com o tratamento cirúrgico, pois apontam-se dados que mostram que mulheres submetidas a histerectomia/ooforectomia têm um risco coronário superior ao das mulheres com endometriose não submetidas a estas cirurgias. Esta associação não é alterada quando os resultados são ajustados para possíveis fatores de confundimento, como a idade, paridade, IMC e raça/etnia. No entanto, é necessário ter

em consideração que a decisão para a realização de histerectomia/ooforectomia baseia-se na gravidade da endometriose <sup>(1)</sup>.

Qual a relação entre a gravidade da endometriose e o risco coronário? As evidências revelam que não existe associação linear entre a redução da FMD e a gravidade da endometriose, sugerindo que o risco coronário associado a esta patologia não depende da gravidade da mesma <sup>(16)</sup>. Seria relevante realizar um estudo que avaliasse a associação entre a gravidade da doença e o risco coronário, antes e após a cirurgia, de forma a esclarecer o impacto da gravidade da patologia e do tratamento cirúrgico no aumento deste risco.

Os resultados do estudo de *Santoro* e colaboradores concluem que existe melhoria da função endotelial das mulheres com endometriose após estas serem submetidas a cirurgia, contrariando as conclusões de *Mu* e colaboradores. No entanto, é necessário ter em conta que o primeiro estudo englobou 10 mulheres controlo e 22 mulheres com endometriose e que não foi especificado o tipo de cirurgia a que foram submetidas nem distinguida a patologia coronária das restantes patologias cardiovasculares <sup>(37)</sup>.

Outro potencial fator de confundimento é o recurso a terapêutica hormonal prévia à cirurgia, cujo impacto nos resultados não foi avaliado em nenhuma das análises anteriores. Existem ainda estudos de investigação a realizar, por forma a esclarecer as respetivas consequências no risco cardiovascular das mulheres com endometriose.

Relativamente ao impacto da utilização da GnRH, os dados não são esclarecedores. O mesmo se verifica com os resultados referentes à influência da terapêutica com AINEs no risco coronário das mulheres com endometriose <sup>(24,44)</sup>.

Estão apontados aspetos moleculares e genéticos que podem associar a endometriose e a doença coronária: marcadores de ativação e inflamação endotelial; aumento da AMDA; a progressão mais rápida do processo aterosclerótico; maior disfunção endotelial; menor FMD <sup>(16,17,39)</sup>; a via do óxido nítrico <sup>(16,41)</sup>; a inativação do locus CDKN2B-AS1; e as mulheres com endometriose têm mais história familiar de EAM antes dos 60 anos do que as mulheres controlo <sup>(1)</sup>.

Especula-se que os tradicionais fatores de risco cardiovascular (nomeadamente a dieta, sedentarismo, hábitos de consumo, entre outros) possam influenciar o aparecimento de endometriose. No entanto, ainda não existem evidências acerca desta associação <sup>(1)</sup>.

## **CONCLUSÃO**

As mulheres com endometriose apresentam o risco coronário aumentado entre os 25 e os 60 anos de idade (particularmente no grupo etário entre os 40 e 55 anos), pelo que os clínicos devem ter essa informação em consideração.

O risco coronário aumentado resulta da patologia subjacente (inflamação como base) e dos métodos utilizados no tratamento da mesma, com potencial interferência na estratégia para controlar a doença.

É importante avaliar precocemente os marcadores de risco e de doença cardiovascular nestas mulheres, de forma a prevenir e fazer o diagnóstico precoce de eventos coronários. Além disso, é importante sensibilizar as doentes com endometriose para o risco acrescido e promover e enaltecer os estilos de vida saudáveis.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, irmão e restante família, pela educação, transmissão de valores e apoio neste longo caminho que me trouxe até ao 6º ano da FML. Nesta missão, estiveram também envolvidos diferentes educadores e professores que marcaram cada uma das diferentes etapas do meu desenvolvimento, pelo que agradeço todo o seu empenho.

Não posso deixar de mencionar a prima Susana Jorge, que ao longo dos anos tem despertado em mim a curiosidade pela ciência, além de debater os mais variados temas (inclusive o deste trabalho).

No que respeita especificamente a esta tese, agradeço ao meu orientador, Dr. Joaquim Neves, por todos os conselhos e revisões de texto, e ao Lucas Costa, pelo apoio linguístico.

Ao Lucas agradeço também um outro papel muito importante: o de me apoiar tanto nos dias de *sol* como nos de *chuva*.

Por último, quero agradecer à Joana Vasconcelos e à Carolina Dias, por terem sido umas companheiras incríveis ao longo destes 6 anos (no estudo, no descanso e na diversão), bem como à Beatriz Vala, por ser uma tutora incansável e uma amiga sempre presente.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257-264. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224.
2. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(2):235-258.
3. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: Findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):79-83. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.041.
4. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: A data linkage study. *PLoS One*. 2016;11(4):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0154227.
5. Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1789-1799. doi:10.1056/NEJMra0804690.
6. Santoro L, D'Onofrio F, Flore R, Gasbarrini A, Santoliquido A. Endometriosis and atherosclerosis: What we already know and what we have yet to discover. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):326-331. doi:10.1016/j.ajog.2015.04.027.
7. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is Endometriosis Associated with Systemic Subclinical Inflammation? *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62:139-147. doi:10.1159/000093121.
8. Turgut A, Özler A, Görük NY, Tunç SY, Lu OEĞ, Gül T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1472-1478.
9. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod*. 2008;23(1):100-104. doi:10.1093/humrep/dem340.
10. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:16(21):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430.
11. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol*. 2008;23(3):381-390.
12. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1996;123(1-2):1-15. doi:10.1016/0021-9150(96)05802-9.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*.



- 2002;105(9):1135-1143. doi:10.1161/hc0902.104353.
14. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35:2950-2959. doi:10.1093/eurheartj/ehu299.
  15. Jackson G. Coronary artery disease and women. *Bmj*. 1994;309:555-557. doi:10.1136/bmj.309.6954.555.
  16. Santoro L, Donofrio F, Campo S, et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1320-1326. doi:10.1093/humrep/des062.
  17. Kinugasa S, Shinohara K, Wakatsuki A. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):784-788. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.005.
  18. Chan SY, Mancini GBJ, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1037-1043. doi:10.1016/S0735-1097(03)00927-6.
  19. Grewal J, Chan S. Assessment of novel risk factors in patients at low risk for cardiovascular events based on Framingham risk stratification. 2003;26(August).
  20. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):19-24. doi:10.1016/S0002-9149(03)00430-2.
  21. Tani A, Yamamoto S, Maegawa M, et al. Arterial stiffness is increased in young women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(7):711-715. doi:10.3109/01443615.2014.992871.
  22. Avest E, Stalenhoef AFH, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci*. 2007;112(10):507. doi:10.1042/CS20060228.
  23. Zuin M, Rigatelli G, Stellin G, Faggian G, Roncon L. Should women with endometriosis be screened for coronary artery disease? *Eur J Intern Med*. 2016;35:e19-e20. doi:10.1016/j.ejim.2016.08.021.
  24. Payne RA. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):396-410. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04219.x.
  25. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa-e-Silva JC, Sá Rosa-e-Silva ACJ, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception*. 2010;81(2):117-122. doi:10.1016/j.contraception.2009.08.003.
  26. Saylor P, Keating N, Freedland S, Smith M. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists and the risks of diabetes and cardiovascular disease in men with prostate cancer. *Drugs*.

- 2011;71(3):255-261. doi:10.2165/11588930-000000000-00000.Gonadotropin.
27. Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: An unresolved controversy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;86(1):42-51. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.09.008.
  28. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 1977;(4).
  29. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):221-231. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042.
  30. Zakharova MY, Meyer RM, Brandy KR, et al. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(4):323-331. doi:10.1177/1076029610368670.
  31. Victory R, D'Souza C, Diamond M, McNeeley S, Vista-Deck D, Hendri S. Adverse cardiovascular disease outcomes are reduced in women with a history of oral contraceptive use: Results from the Women's Health Initiative Database. 2004;82(2):52-53.
  32. Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-279. doi:10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea.
  33. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23. doi:10.1097/gme.0b013e31818888f7.Increased.
  34. Howard B V., Kuller L, Langer R, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: The Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005;111(12):1462-1470. doi:10.1161/01.CIR.0000159344.21672.FD.
  35. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL V, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: A population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32(6):745-750. doi:10.1093/eurheartj/ehq477.
  36. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6):631-640. doi:10.1007/s10554-010-9616-1.
  37. Santoro L, D'Onofrio F, Campo S, et al. Regression of endothelial dysfunction in patients with endometriosis after surgical treatment: a 2-year follow-up study. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1205-1210. doi:10.1093/humrep/deu074.
  38. Ross R. Atherosclerosis - an Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207.

39. Xia W, Feng W, Guan M, Yu Y, Li J, Qu X. Increased levels of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein are associated with impaired vascular reactivity in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(1):43-48. doi:10.3109/10641960902993053.
40. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-919. doi:10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E.
41. Khorram O, Lessey BA. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and alpha(v)beta(3) integrin in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):860-864. doi:S0015028202033472 [pii].
42. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: Insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702-716. doi:10.1093/humupd/dmu015.
43. ManuYang X-P, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(2):133-138. doi:10.1097/MNH.0b013e3283431921.Estrogen.
44. Brown J, Crawford T, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1). doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4.www.cochranelibrary.com.